

Absorption von subkutan injiziertem Insulin bei insulinabhängigen Diabetikern unter Muskelarbeit

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Barbara Buhlke

1980

Aus der Medizinischen Klinik E der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. H. Zimmermann

Absorption von subkutan injiziertem Insulin
bei insulinabhängigen Diabetikern unter Muskularbeit

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Barbara Buhlke

1980

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Krüskemper

Referent

gez.: Prof. Dr. Berchtold

Korreferent

gez.: Prof. Dr. Kindler

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	2 - 6
II. Untersuchungsgut	7 - 8
III. Methoden	9 - 14
1. Untersuchungsgang	9 - 10
2. Analytische Methoden	11
3. Das externe Messen der Radioaktivität	11 - 12
4. Statistik	13 - 14
IV. Ergebnisse	15 - 19
V. Diskussion	20 - 26
VI. Zusammenfassung	27 - 29
VII. Abbildungen	30 - 41
VIII. Tabellen	42 - 47
Literaturverzeichnis	48 - 53
Schlußwort	54
Lebenslauf	55 - 56



I. Einleitung

Der Zusammenhang von Muskelarbeit und ihre positiven Auswirkungen auf die Stoffwechsellaage insulinabhängiger Diabetiker ist in der Vergangenheit immer wieder hervorgehoben worden (Berchtold, Berger, Wiegelmann et al. 1977; Joslin 1959; Lawrence 1926).

Schon um die Mitte des vorigen Jahrhunderts finden sich in der Literatur (Bouchardat 1865; Trousseau 1882) Empfehlungen zur Anwendung von Muskelarbeit bei der Behandlung diabetischer Patienten. So konnte Zimmer (1880) schon eine Verminderung der Glukosurie bei Diabetikern unter Muskelarbeit nachweisen. Vor etwa 100 Jahren beschrieben Quinquaud (1886) sowie auch Chaveau und Kaufman (1887) die Stimulation der Glukoseaufnahme der Skelettmuskulatur durch Kontraktionen. Seitdem lag es nahe, Muskelarbeit zur Senkung erhöhter Glukosespiegel gezielt einzusetzen. Anfang dieses Jahrhunderts gelang es dann bei bestimmten zuckerkranken Patienten unter bestimmten Bedingungen durch Muskelarbeit einen Abfall des Blutzuckers zu erreichen (Benedict, Joslin 1910; Bürger 1920, Lichtwitz 1914).

Bereits diese Autoren wie auch Külz (1899) und van Noorden

(1927) erwähnten den starken Einfluß der jeweiligen akuten Stoffwechselsituation des Patienten auf die Wirkung der Muskelarbeit: Bei guter Stoffwechseleinstellung des Zuckerkranken sei ein günstiger Effekt, bei dekompensierter, ketotischer Stoffwechsellage hingegen eine weitere Verschlechterung des Krankheitsbildes zu erwarten, sogar bis hin zur Auslösung eines Coma diabeticum (Errebro-Knudsen 1948). Diese frühen Beobachtungen wurden in jüngster Zeit durch exakte klinische Untersuchungen belegt und vertieft (Berger, Berchtold 1977; Berger, Berchtold, Cüppers et al. 1977). Diabetiker, bei denen es zu einer Entgleisung des Stoffwechsels mit deutlicher Ketose gekommen war, reagierten mit einem zusätzlichen Blutzuckeranstieg auf die Arbeitsbelastung.

Im Gegensatz dazu kommt es bei einem Stoffwechselgesunden nach körperlicher Aktivität gewöhnlich nicht zu einer Unterzuckerung. Er kann den während Muskelarbeit gesteigerten peripheren Glukoseverbrauch gewöhnlich durch eine entsprechende Stimulation der hepatischen Glukoseproduktion kompensieren. In den meisten Fällen bleibt die Blutglukosekonzentration daher während körperlicher Belastung konstant (Felig, Wahren 1975).

Bürger und Kramer berichteten im Jahre 1928, daß die hypoglykämische Wirkung subkutan injizierten Insulins

durch körperliche Aktivität eine erhebliche Steigerung erfährt. Diese Beobachtung führte zu zwei klinisch wichtigen Erkenntnissen: Zum einen können wiederholte körperliche Anstrengungen zu einer Verminderung des Insulinbedarfs bei juvenilen Diabetikern führen (Engerbretson 1965; Lawrence 1926; Struwe 1961 und 1977); zum anderen besteht die Gefahr einer schweren Hypoglykämie bei insulinbehandelten Diabetikern während oder nach körperlicher Betätigung (Berger, Berchtold 1979; Bürger, Kramer 1928; Lawrence 1926; Marbel, Smith 1936). Die pathophysiologische Erklärung für diesen Befund scheint in einer Änderung der Pharmakokinetik subkutan injizierten Insulins durch Muskelarbeit begründet zu sein.

Letzte Untersuchungen an pankreatektomierten Hunden (Kawamori, Vranic 1977) und normalen Ratten (Berger, Halban, Müller et al. 1978) sowie an Stoffwechselgesunden (Dandona, Hooke, Bell 1978) und insulinabhängigen Diabetikern (Berger, 1976; Koivisto, Felig 1978; Zinman, Murray, Vranic et al. 1977) lassen vermuten, daß Muskelarbeit den Absorptionsprozeß des Insulins von der Injektionsstelle nach subkutaner Insulininjektion in die arbeitende Extremität beschleunigen kann. Das Problem der Unterzuckerung bliebe aber dennoch bestehen.

Um dies zu vermeiden, ist vorgeschlagen worden, Insulin

in Teile des Körpers zu injizieren, die nicht in die körperliche Aktivität mit einbezogen sind. Koivistos und Feligs (1978) Ergebnisse schienen diese Hoffnung zu bestärken. Bei diesen Studien wurde die Übung in nüchternem Zustand gestartet, entweder sofort nach subkutaner Injektion regulären Insulins bei Menschen oder Ratten (Dandona, Hooke, Bell 1978; Berger, Halban, Müller et al. 1978) oder 1 bis 8 Stunden nach der letzten Injektion von Langzeitinsulin bei Menschen und Hunden (Kawamori, Vranic 1977; Zinman, Murray, Vranic et al. 1977). In den Untersuchungen von Koivisto und Felig (1978) wurde mit der Muskelarbeit sofort im Anschluß an eine Mahlzeit und Injektion regulären Insulins begonnen.

Ein insulinabhängiger Diabetiker wird aber in aller Regel körperliche Arbeit nicht sofort nach seiner Insulininjektion verrichten. Außerdem wird er zuvor eine Mahlzeit eingenommen haben.

Deshalb legten wir in dieser Studie fest, daß die insulinabhängigen Diabetiker wie gewohnt gefrühstückt und 1/2 Stunde vor dem Beginn der Übung reguläres Insulin subkutan in Arm bzw. Bein gespritzt hatten. Damit sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Beschleunigt milde, dosierte Beinarbeit unter diesen Bedingungen die Absorption des injizierten Insulins ?

2. Kann die glykämische Antwort auf diese Beinarbeit mit einer gesteigerten Insulinmobilisierung in Beziehung gebracht werden ?

II. Untersuchungsgut

Für unsere Studie wurden 5 männliche insulinabhängige Diabetiker und 4 männliche gesunde Kontrollpersonen in der Abteilung für Innere Medizin (Universität Düsseldorf, Westdeutschland) untersucht.

Alle Diabetiker hatten einen lange bestehenden juvenilen Diabetes mellitus. Klinische Daten sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Patienten wurden mindestens eine Woche vor dem Experiment auf einer internen Stoffwechselstation überwacht und mit einer gewichterhaltenden Diät versorgt. Dabei wurden 40 % bis 45 % der Gesamtkalorienaufnahme als Kohlenhydrate gegeben, 15 % bis 20 % in Form von Eiweiß und der verbleibende Anteil als Fett.

Alle Patienten waren frei von akuten Infektionskrankheiten. Es gab keinen klinischen Anhalt auf diabetische Komplikationen (außer für Grad II einer Retinopathia bei Patient Nr. 1 und 2) oder auf hepatische, renale oder kardiovaskuläre Dysfunktion. Ein normales EKG war Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie.

Alle Patienten wurden mit zwei Insulininjektionen täglich behandelt. Allerdings waren sie, was die diabetische Stoffwechsellage anbelangt, nicht ideal eingestellt. Vor Insulininjektion in den Oberschenkel lagen die Nüchternblutzuckerspiegel am Ruhetag bei 144 ± 26 mg% und am

Übungstag bei 193 ± 34 mg%. Vor der Insulininjektion in den Arm lagen sie am Ruhetag bei 189 ± 17 mg% und am Übungstag bei 181 ± 18 mg%.

Die Probanden hatten keine erhöhten Blutketonkörperkonzentrationen.

Alle Patienten wurden genau über den Ablauf des Versuches unterrichtet und gaben danach ihre schriftliche Einwilligung für die Teilnahme an der Studie.

III. Methoden

1. Untersuchungsgang (Abb. 1 u. 2)

Um 7.30 Uhr morgens eines jeden Versuchstages wurde allen Diabetikern das für sie übliche intermediär wirkende Insulin in Arm oder Bein gespritzt. Die Dosis wurde dabei jedoch um 20 Einheiten gegenüber der gewohnten Menge reduziert.

Um 8.00 Uhr nahmen die Patienten ihr übliches Frühstück ein, das 25 bis 50 g Kohlenhydrate enthielt. Zusammensetzung und Kalorienzahl der Mahlzeit waren an den verschiedenen Versuchstagen gleich. Nach dem Essen wurden die Probanden in den Versuchsraum gebracht. Ein Teflonkatheter wurde in die Vena cubita gelegt und mittels physiologischer Kochsalzlösung durchgängig gehalten. Alle Patienten ruhten in einer entspannten Horizontallage eine halbe Stunde lang, bevor die erste Blutprobe um 8.50 Uhr entnommen wurde.

Um 9.00 Uhr wurden 20 Einheiten Actrapid subkutan in Arm oder Bein injiziert. Das Actrapid, das mit ^{125}J markiert worden war ($0,03 \mu\text{Ci}$, erhalten von Novo, Kopenhagen), wurde den Patienten Nr. 1 bis 5 injiziert. Entsprechend

jeder Injektionsstelle wurden die Diabetiker zweimal untersucht, an einem Kontrolltag ohne Muskelarbeit und an einem Tag, an dem Beinarbeit auf einem Fahrradergometer geleistet wurde. Die dabei aufgewendete Arbeitskraft wurde jedem Patienten entsprechend der Pulszahl angepaßt. (Berger, Berchtold, Cüppers, Drost, Kley, Müller, Wiegmann, Zimmermann-Telschow, Gries, Krüskemper, Zimmermann 1977). Bei dem vorliegenden Versuch wurde eine konstante Pulszahl von 125 ± 5 Schlägen pro Minute während der gesamten Übungsperiode beibehalten. Auf diese Weise wurde eine gemäßigte Arbeit mit einer Arbeitslast von 90 ± 10 Watt erzielt.

Die Übung wurde 35 Minuten nach der Actrapidinjektion gestartet und erstreckte sich über 3 aufeinanderfolgende 10-Minuten-Perioden. Auf jede der 3 Übungsperioden folgte ein Intervall von 5 Minuten, in dem die Radioaktivität extern gemessen wurde. Daran schloß sich eine 45-minütige Erholungsphase an. Wenn keine Übung durchgeführt wurde, verblieben alle Personen in der Horizontallage.

Den gesunden Kontrollpersonen wurde kein Insulin injiziert. Ansonsten wurden sie aber unter den gleichen Versuchsbedingungen untersucht, nachdem sie ihr Frühstück um 8.00 Uhr morgens eingenommen hatten.

2. Analytische Methoden

Venöse Blutproben wurden in gekühlten Röhrchen gesammelt. Aus diesen Röhrchen wurde zur Enteiweißung sofort ein Teil in mit Perchlorsäure gefüllte Röhrchen gegeben, gemischt und zentrifugiert. Im neutralisierten Überstand wurden Pyruvat (Bücher, Czok, Lamprecht, Latzko 1963), Laktat (Hohorst 1970), Acetoacetat (Mellanby, Williamson 1970) und 3-Hydroxybutyrat (Williamson, Mellanby 1970) mittels enzymatischer Techniken bestimmt.

Ein anderer Teil wurde zentrifugiert, und man erhielt so Serum für die spätere Analyse von freien Fettsäuren (FFS) und Wachstumshormon. Die FFS wurden kalorimetrisch bestimmt nach der durch Lochner und Nasserl (1960) modifizierten Methode von Dole und Meinerts (1960). Die Serumspiegel des Wachstumshormons (Wiegelmann 1973) wurden durch Radioimmunoassay bestimmt.

Weitere Portionen des Blutes wurden für die Bestimmung der Blutglukosespiegel und des Hämatokrits bearbeitet. Dabei wurde Glukose im vollen Blut mittels eines Technicon-Autoanalysers analysiert nach der Methode von Gradi und Lamar (1959).

3. Das externe Messen der Radioaktivität

Mittels der von Binder (1969) genau beschriebenen indi-

rekten Methode wurde die Absorption subkutan injizierten Insulins bestimmt. Dabei wurde das Entweichen der ^{125}J -Strahlung extern über der Injektionsstelle des mit ^{125}J markierten Actrapids mit Hilfe eines Gamma-Szintillationszählers gemessen. Dieser war in einer Entfernung von 5 cm über der Hautoberfläche mit einem 2" x 2" NaJ Kristall ausgerüstet. Um einen konstanten Abstand zwischen Zähler und Haut zu gewährleisten, wurde an der Seite des Szintillationszählers ein Metallstab angebracht, der die Haut des Patienten berührte.

Vor der Insulininjektion wurde die Hintergrundstrahlung gemessen. Die ^{125}J -Strahlung wurde vor Beginn der Übung in 10-Minuten-Intervallen und während der Übungsperioden in 15-Minuten-Intervallen gemessen. 15 und 45 Minuten nach Beendigung der Übung wurde die Strahlung nochmals bestimmt.

Um reproduzierbare Angaben pro Minute (=cpm=counts per minute) zu erhalten, wurde die Position des in entspannter Horizontallage ruhenden Patienten genau markiert. Ebenso wurde die Lage des Szintillationszählers zur Injektionsstelle unveränderbar festgelegt. Auf diese Weise war es möglich, daß die Patienten in den 5-Minuten-Intervallen zwischen den Übungsperioden leicht in dieselbe Position zurückkehren konnten. So konnte die Bedingung erfüllt werden, daß immer genau an der Injektionsstelle die Strahlung gemessen wurde.

4. Statistik

Folgende statistische Berechnungen wurden angewandt:

Mittelwert $\bar{x} = \frac{x_i}{n}$

n = Anzahl der Versuchspersonen

Standardabweichung (SD)

$$s_x = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Mittlerer Fehler des Mittelwertes (SEM)

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{s_x^2}{n}}$$

Die Ketonkörperkonzentrationen ergeben sich aus der Summe der Acetoacetat- und 3-Hydroxybutyratkonzentrationen im Vollblut.

Blutglukosespiegel in mg/dl und ^{125}J -Strahlung in cpm über der Injektionsstelle wurden 10 Minuten nach der Injektion regulären Insulins gemessen und gleich 100 % gesetzt. Ausgehend von dieser Festlegung wurden alle anderen Glukosespiegel und ^{125}J -Strahlungswerte in % dieses "Ausgangswertes" berechnet.

Die Daten im Text, in den Tabellen und in den Abbildungen sind als Mittelwerte $\pm$ SEM angegeben.

$P < 0,05$ wurde entsprechend einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % als signifikant angenommen.

IV. Ergebnisse

Hämatokrit, Laktat und Laktat/Pyruvat-Verhältnis

(Abb. 3 u. 4; Tab.2)

Das Hämatokrit stieg leicht an von $0,38 \pm 0,01$ L/L während der Ruhe auf $0,41 \pm 0,01$ L/L nach der Übung ($n = 9$; $P = 0,05$) bei den Diabetikern wie auch den gesunden Versuchspersonen.

Der Anstieg der Laktatspiegel (Abb.3) und der Laktat/Pyruvat (L/P)-Verhältnisse (Abb.4) war während der Übung unter beiden Bedingungen (Arm- bzw. Beininjektion) gleich. Das bedeutet, daß vermutlich auch die Arbeitsbelastung bei diesen beiden Gruppen gleich groß war. In Übereinstimmung mit früheren Veröffentlichungen (Berger, Berchtold, Cüppers et al. 1977; Wahren, Hagenfeldt, Felig 1975) über gesunde Kontrollpersonen, war der Anstieg der Blutlaktatspiegel und der L/P-Verhältnisse während der Übungsphasen bei vergleichbarer Arbeitsbelastung weniger ausgeprägt als bei den Diabetikern.

Ketonkörper (Abb. 5; Tab.3)

Man findet gleichbleibende Ketonkörperspiegel während der

Ruhetage. Hingegen bewirkt Beinarbeit nach der ersten 10-minütigen Übungsperiode einen signifikanten Anstieg der Ketonkörperkonzentration von etwa 0,5 mmol/l. Im weiteren Verlauf der Übungsperiode verbleiben die Blutketonkörperkonzentrationen auf der erreichten Höhe und fallen rapide nach Beendigung der Übung. Allerdings sinken sie dabei nicht bis auf die Werte ab, die vor Beginn der Übung gemessen wurden. Bei den Gesunden war der Anstieg der Blutketonkörper nur halb so hoch wie bei den Diabetikern. Außerdem sanken ihre Blutketonkörperkonzentrationen schon 15 Minuten nach Beendigung der Übung annähernd auf den Ruhewert.

Wachstumshormon (Abb. 6; Tab.3)

Bei den Diabetikern blieben die Wachstumshormonspiegel während der Ruhe konstant. Während der Übungsperiode dagegen stiegen die zirkulierenden Wachstumshormonkonzentrationen unabhängig von der Insulininjektionsstelle signifikant an. Nach Beendigung der Übung bewegten sich die Hormonspiegel allmählich auf die Anfangswerte zu. In Übereinstimmung mit früheren Berichten (Berger, Berchtold, Cüppers et al. 1977; Hansen 1970) war der durch Muskelarbeit bewirkte Anstieg der Serumwachstumshormonspiegel deutlich höher als bei gesunden Kontrollpersonen während einer vergleichbaren Übungsperiode.

Blutglukose (Abb. 7; Tab. 4)

Während des Ruhetages konnte man einen stufenweisen Abfall der Blutglukosespiegel beobachten, der in der Graphik 75 Minuten nach subkutaner Insulininjektion in den Arm und 90 Minuten nach Beininjektion deutlich wird. Nach Insulininjektion in das Bein wurde durch Muskelarbeit auf dem Fahrradergometer schon nach der ersten 10-minütigen Übungsperiode ein massiver Abfall der Glukose verursacht. Während der folgenden 20 Minuten der Übungsperiode und der anschließenden Erholungsphase sanken die Blutglukosespiegel weiter ab. Die hypoglykämische Wirkung des subkutan in das Bein injizierten Insulins wurde also wesentlich durch die geleistete Muskelarbeit gesteigert.

Vergleicht man nun die Graphik, die nach Injektion in das Bein zustande gekommen war mit der nach Injektion in den Arm, so stellt man fest, daß es durch darauffolgende Beinarbeit zu gleich starkem Blutzuckerabfall kam.

Diese Versuche zeigen also, daß die hypoglykämische Wirkung des subkutan injizierten Insulins wesentlich durch Beinarbeit verstärkt wurde. Dabei war der Ort der Injektion, in dieser Studie Arm bzw. Bein, gänzlich ohne Bedeutung. In jedem Falle kam es zu einem drastischen Blutglukoseabfall, egal ob das Hormon in den arbeitenden Mus-

kel selbst gespritzt wurde oder in einen Teil des Körpers, der nur sekundär an der Übung beteiligt war.

Bei den gesunden Versuchspersonen verursachte Muskelarbeit eine anfängliche leichte Senkung des Blutzuckers, die aber durch einen Anstieg der Blutglukose gegen Ende und nach der Übungsperiode wieder ausgeglichen wurde.

Entweichen der ^{125}J -Strahlung von der Injektionsstelle
des mit ^{125}J markierten Insulins (Abb. 8; Tab. 4)

Man konnte eine deutliche Verringerung der ^{125}J -Strahlung während des Ruhetages an der Stelle feststellen, an der markiertes Insulin subkutan in Arm oder Bein gespritzt worden war. Beinarbeit, die nach Insulininjektion in den Arm ausgeführt worden war, beeinflusste jedoch den Abfall der ^{125}J -Strahlung an dieser Injektionsstelle nicht. Nach Insulininjektion in das Bein konnte man allerdings eine leicht beschleunigte Abnahme der Strahlung nach der Übungsperiode beobachten. Annähernd 80 % der Anfangsstrahlung waren noch 2 Stunden nach Einspritzung des markierten Insulins über der Injektionsstelle nachweisbar.

Freie Fettsäuren (Abb. 9; Tab. 5)

Bei den Diabetikern sinken die Serumspiegel der freien

Fettsäuren (FFS) drastisch während des Ruhetages. Dieser Abfall wird 1 Stunde nach subkutaner Insulininjektion besonders deutlich. Während des Übungstages kann man im Vergleich zum Ruhetag keine wesentlichen Unterschiede feststellen. Jedoch ist zu erkennen, daß die FFS-Spiegel nach Insulininjektion in den Arm während der Übung nur leicht sinken.

Ganz im Gegensatz dazu verhalten sich die Serumspiegel der FFS bei den gesunden Probanden. Muskelarbeit bewirkt hier einen starken Anstieg gegen Ende und nach der Übungsperiode.

V. Diskussion

Eine beschleunigte Absorption exogenen Insulins in die Blutbahn war als zugrunde liegender Mechanismus für die durch Muskularbeit bewirkte Hypoglykämie bei insulinbehandelten Diabetikern (Zinman, Murray, Vranic et al. 1977; Koivisto, Felig 1978) und Tieren (Kawamori, Vranic 1977; Berger, Halban, Müller et al. 1978) angenommen worden.

Die vorliegende Studie zeigt, daß Muskularbeit die Absorption subkutan injizierten Insulins nicht immer sofort beschleunigt und daß Muskularbeit die blutzuckersenkende Wirkung exogenen Insulins verstärken kann, ohne daß seine Mobilisierung aus dem unter der Haut liegenden Depot damit in Beziehung gebracht werden kann.

Im Gegensatz zu früheren Studien, bei denen - wie schon eingangs berichtet - Muskularbeit sofort oder aber bis zu 8 Stunden nach Insulininjektion geleistet wurde, wurde für diese Untersuchung folgender zeitlicher Ablauf gewählt (vgl. dazu auch Abb. 2): Die Patienten erhielten eine reduzierte Dosis intermediär wirkenden Insulins und ihr morgendliches Frühstück. 35 Minuten nach subkutaner

Injektion regulären Insulins bzw. 95 Minuten nach der Mahlzeit wurde mit der Muskularbeit begonnen. Betrachtet man nun die Wirkung körperlicher Aktivität auf den Blutzuckerspiegel nach Nahrungsaufnahme, so sollte man die Möglichkeit berücksichtigen, daß Muskularbeit die Absorption von Nahrung beeinflussen könnte. Nach Berichten von Fordtran und Saltin (1967) und Ahlborg und Felig (1977) scheint die Absorption von Glukose in die Darmmukosa nicht durch Muskularbeit vermindert zu werden. Die Entleerung einer vollständigen Mahlzeit aus dem Magen in den Dünndarm könnte jedoch durch körperliche Betätigung verlangsamt werden (Zinman, Vranic, Albisser et al. 1978). Um also mögliche Wechselwirkungen zwischen Muskularbeit und Magenentleerung weitgehend auszuschalten, wurden als Zeitspanne zwischen Nahrungsaufnahme und Übungsbeginn 95 Minuten gewählt.

Unter diesen Bedingungen wurde die Absorption subkutan injizierten regulären Insulins untersucht. Dazu wurde die sog. indirekte Methode von Binder (1969) angewandt. Dabei wird nach subkutaner Injektion markierten Insulins (^{125}J -Actrapid) extern das Entweichen der ^{125}J -Strahlung gemessen. Die mit dieser Methode erhaltenen Werte zeigten, daß keine Änderung der Insulinabsorption während Muskularbeit eingetreten war. Das leicht verstärkte Entweichen der ^{125}J -Strahlung nach der Übungsperiode bei

Insulininjektion in das Bein scheint Ausdruck einer verzögerten Wirkung der verrichteten Muskelarbeit zu sein.

Verglichen mit früheren Berichten (Koivisto, Felig 1978; Binder 1969; Joiner, Lond 1959; Nora, Smith, Cameron 1964) lag die Schwundrate der ^{125}J -Strahlung bei diesen Untersuchungen niedriger, was aber auf Unterschiede in der injizierten Insulinmenge zurückzuführen sein könnte (Binder 1969). Darüberhinaus scheint die Mobilisierung von Insulin aus seinem unter der Haut liegenden Depot von zahlreichen weiteren Faktoren abhängig zu sein. Nach Untersuchungen von Balodimos und Williams (1962) sollen z.B. unterschiedliche Dicke des subkutanen Fettgewebes, Hauttemperatur und bevölkerungsspezifische Faktoren die Absorptionsrate von Insulin beeinflussen.

Entscheidend für alle weiteren Überlegungen ist jedoch, daß die Methode von Binder auf der Annahme basiert, daß an der Injektionsstelle selbst keine Insulindegradation eintritt. Kürzlich gemachte Beobachtungen (Berger, Halban, Müller et.al. 1978 u. 1979; Berger, Halban, Girardier 1979) zeigten dagegen, daß subkutan injiziertes Insulin teilweise schon an seiner Injektionsstelle degradiert wird. Dies lässt vermuten, daß bei der externen Messung der Radioaktivität über der Injektionsstelle des mit ^{125}J markierten Insulins nur das Entwei-

chen der ^{125}J -Strahlung erfaßt wurde, nicht aber das Entweichen intakten, markierten Insulins. Damit ist dann aber die Aussagekraft aller mit dieser Methode erhaltenen Werte stark in Frage gestellt.

Um nun die gestellte Frage nach einer Beschleunigung der Absorption subkutan injizierten Insulins durch Muskelarbeit dennoch exakt beantworten zu können, ist eine weitere Untersuchung zur Pharmakokinetik erforderlich, die inzwischen auch durchgeführt wurde. Hierzu wandten Kemmer et al. (1979) - im Gegensatz zu der oben beschriebenen - eine direkte Methode an. Sie bestimmten bei insulinabhängigen Diabetikern, die keine Insulinantikörper hatten, während körperlicher Ruhe und Aktivität die zirkulierenden Plasmainsulinspiegel nach subkutaner Injektion regulären Insulins. Es konnte dabei gezeigt werden, daß die Plasmaspiegel bei den Diabetikern schon vor Übungsbeginn deutlich erhöht waren. Darüberhinaus wurde klar dargelegt, daß Muskelarbeit die Plasmainsulinspiegel dieser Patienten während der Übungsperioden nicht beeinflusste.

Auch diese Ergebnisse lassen in Übereinstimmung mit jüngsten Beobachtungen an gesunden Personen (Süsstrunk, Morell, Labhart 1979) vermuten, daß Muskelarbeit die Insulinabsorption während der Übungsperioden nicht beschleunigt.

Als weiteres Resultat der vorliegenden Untersuchung zeigte sich schon kurz nach Beginn der ersten Übungsperiode, daß die hypoglykämische Wirkung subkutan injizierten regulären Insulins durch Beinarbeit wesentlich verstärkt wurde (Abb. 7; Tab. 4). Erstaunlicherweise traf dies unabhängig davon zu, ob das Insulin in das arbeitende Bein oder den kaum belasteten Arm injiziert worden war. Dieser Blutglukoseabfall läßt sich jedoch nicht, wie vermutet, mit einer beschleunigten Insulinabsorption erklären, da diese während der Beinarbeit unverändert blieb. Eine geringfügige Steigerung der Insulinabsorption war erst nach Beendigung der Übungsperioden zu beobachten. Sie kann also auch nicht den Blutzuckerspiegel während der Beinarbeit beeinflussen haben. Eventuell vorhandene Wechselwirkungen zwischen Muskularbeit und der Absorption von Nahrung könnten diesen ausgeprägten Blutzuckerabfall ebensowenig erklären.

Kemmer et al. (1979) vermuten die Erklärung für die drastische Blutzuckersenkung während körperlicher Aktivität hauptsächlich darin, daß die diabetischen Patienten unter den Bedingungen ihrer Studie schon vor Beginn der Übung deutlich erhöhte Plasmainsulinspiegel hatten und nicht in der Lage waren, diese während der Übung zu senken.

Vranic, Kawamori, Pek et al. (1976) zeigten bei gesunden Hunden, daß unter physiologischen Bedingungen das Blutzuckergleichgewicht während Muskularbeit durch eine genaue Balance zwischen hepatischer Glukoseproduktion und peripherem Glukoseverbrauch aufrecht erhalten wird. Die Fähigkeit gesunder Personen, ihre Insulinspiegel während körperlicher Aktivität zu senken (Wahren, Felig, Ahlborg, Jorfeldt 1971; Vranic, Kawamori, Pek et al. 1976), ermöglicht einen entsprechenden Anstieg der hepatischen Glukoseproduktion unter körperlicher Belastung. Unter pathologischen Bedingungen dagegen, wie sie bei insulinabhängigen Diabetikern vorliegen, können die Plasmainsulinspiegel zwar von außen durch Insulininjektion erhöht werden, unterliegen aber nicht der endogenen Regulation. Durch den deshalb fehlenden Abfall zirkulierender Insulinspiegel während Muskularbeit kann die hepatische Glukoseproduktion nicht entsprechend ansteigen, um den erhöhten Energieverbrauch des arbeitenden Muskels zu decken (Kawamori, Vranic 1977; Zinman, Murray, Vranic et al. 1977), was schließlich zu einer Senkung der Blutglukosespiegel führt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß unter den Bedingungen dieser Studie Muskularbeit die Absorption subkutan injizieren Insulins während der Übungsperioden nicht beschleunigte. Sie bewirkte allerdings nach Insulinin-

jektion in das Bein eine leichte Steigerung der Insulinabsorption nach der Übungsperiode. Die glykämische Antwort auf Muskelarbeit konnte nicht mit einer gesteigerten Insulinmobilisierung in Beziehung gebracht werden. Die Blutglukosespiegel nach Muskelarbeit entsprachen sich unabhängig davon, ob das Insulin in das arbeitende Bein oder den kaum belasteten Arm injiziert worden war.

Eine durch Muskelarbeit hervorgerufene Hypoglykämie kann also nicht notwendigerweise durch Verlegung der Injektionsstelle in Körperteile, die nicht in die körperliche Aktivität einbezogen sind, verhindert werden.

VI. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt um zu prüfen, ob bei insulinabhängigen Diabetikern Muskularbeit die Absorption exogen zugeführten Insulins von seinem unter der Haut liegenden Depot beschleunigt und ob die glykämische Antwort auf die verrichtete Muskularbeit bei diesen Patienten in Beziehung mit Änderungen des Insulinabsorptionsprozesses gebracht werden kann.

Dazu wurden 5 insulinabhängige Diabetiker und 4 gesunde Kontrollpersonen während körperlicher Ruhe und während Muskularbeit untersucht. Die Diabetiker erhielten das für sie übliche intermediär wirkende Insulin, wobei die Dosis jedoch um 20 Einheiten gegenüber der gewohnten Menge reduziert wurde. Anschließend nahmen sie ihr übliches Frühstück ein. Eine Stunde nach dieser Mahlzeit wurden 20 Einheiten Insulin (mit ^{125}J markiertes Actrapid) in Arm oder Bein injiziert. Nach weiteren 35 Minuten wurde mit der Beinarbeit ($90 \pm 10 \text{ W}$) begonnen, die sich über 3 aufeinanderfolgende 10-minütige Übungsperioden erstreckte. Den Kontrollpersonen wurde kein Insulin injiziert.

Die Laktatspiegel und die Blutketonkörperkonzentrationen

stiegen während der Übung deutlich an.

Ob das Insulin nun in den sich bewegenden Körperteil injiziert worden war, oder in eine Region, die nicht an der körperlichen Aktivität beteiligt war, in beiden Fällen zeigte sich bei externer Messung über der Injektionsstelle keine durch Muskulararbeit bedingte Änderung des Entweichens der ^{125}J -Strahlung während der Übungsperiode. Nach der Übungsperiode fiel - allerdings nur nach Insulininjektion in das Bein - ein leicht beschleunigtes Entweichen der Strahlung auf.

Unabhängig von der Insulininjektionsstelle kam es zu einer einheitlichen glykämischen Antwort auf Muskulararbeit: Es trat sofort ein deutlicher Blutzuckerabfall von ca. 15 % ein, der sich innerhalb von 30 Minuten nach Übungsbeginn bis auf annähernd 50 % steigerte. Bei den gesunden Kontrollpersonen wurde das Blutzuckergleichgewicht nicht durch Muskulararbeit gestört.

Diese Resultate zeigen also, daß milde, dosierte Beinarbeit nicht notwendigerweise die Absorption subkutan injizierten Insulins beschleunigt. Dennoch bewirkt Beinarbeit einen starken und akut einsetzenden Blutzuckerabfall.

Obwohl in dieser Studie nur eine ganz bestimmte Situation

untersucht und dargestellt wurde, lassen die Ergebnisse dennoch erkennen, daß eine durch Muskelarbeit bewirkte Unterzuckerung bei insulinabhängigen Diabetikern nicht notwendigerweise durch Verlegung der Injektionsstelle in Körperteile, die nicht in die körperliche Aktivität einbezogen werden, verhindert werden kann.

VII. Abbildungen

Abb. 1 u. 2: Schematische Darstellung der Anordnung
und des Ablaufs der Untersuchung

Abb. 3: Wirkungen von Muskelarbeit und subkutan
injiziertem regulären Insulin auf die
Blutlaktatspiegel bei 5 insulinabhängigen
Diabetikern während körperlicher Ruhe
(Ruhe:————) und körperlicher Belastung
(Übung:— — —) und bei 4 gesunden Kontroll-
personen während körperlicher Belastung
(Gesunde: geschwärzter Bereich)

Abb. 4: Wirkungen von Muskelarbeit und subkutan
injiziertem regulären Insulin auf das
Laktat/Pyruvat-Verhältnis. Im Übrigen wie
Abb. 3

Abb. 5: Wirkungen von Muskelarbeit und subkutan
injiziertem regulären Insulin auf die
Blutketonkörperkonzentrationen. Im Übr-
igen wie Abb. 3

Abb. 6: Wirkungen von Muskelarbeit und subkutan
injiziertem regulären Insulin auf die
Serumwachstumshormonspiegel. Im Übrigen
wie Abb. 3

Abb. 7: Wirkungen von Muskelarbeit und subkutan
injiziertem regulären Insulin auf die
Blutglukosespiegel. Zur Berechnung vgl.
III/4. Im Übrigen wie Abb. 3

Abb. 8: Wirkungen von Muskularbeit auf das Entweichen der ^{125}J -Strahlung von der Injektionsstelle des mit ^{125}J markierten Actrapids. Zur Berechnung vgl. III/4. Im übrigen wie Abb. 3, jedoch ohne gesunde Kontrollpersonen

Abb. 9: Wirkungen von Muskularbeit und subkutan injiziertem Insulin auf die Serumspiegel der freien Fettsäuren (FFS). Im übrigen wie Abb. 3

5 insulinabhängige Diabetiker wurden an
4 aufeinanderfolgenden Tagen untersucht.

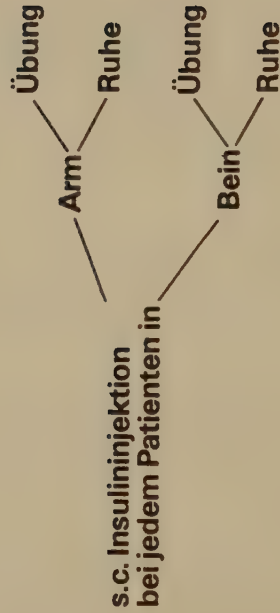


Abbildung 1

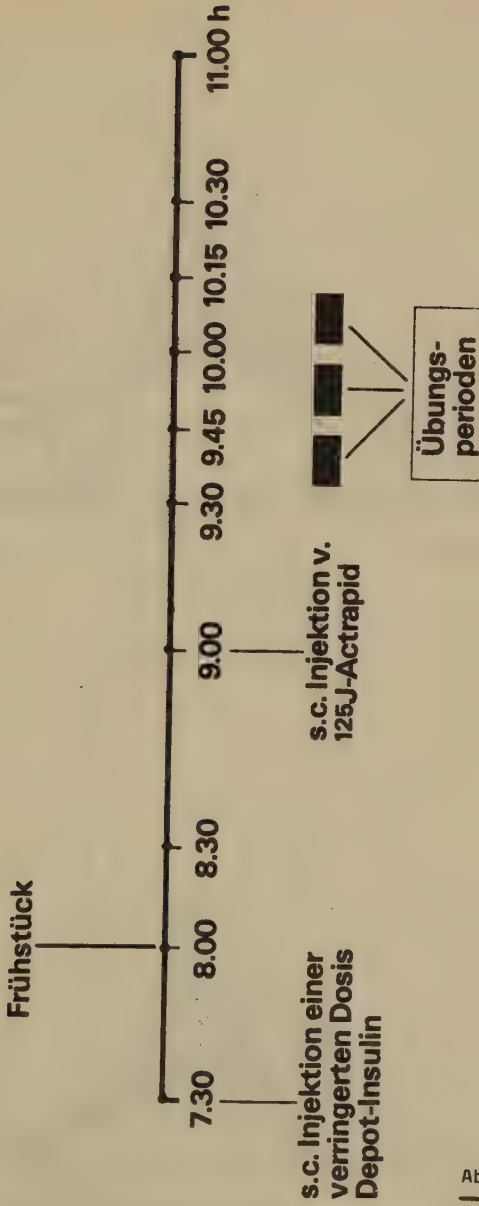
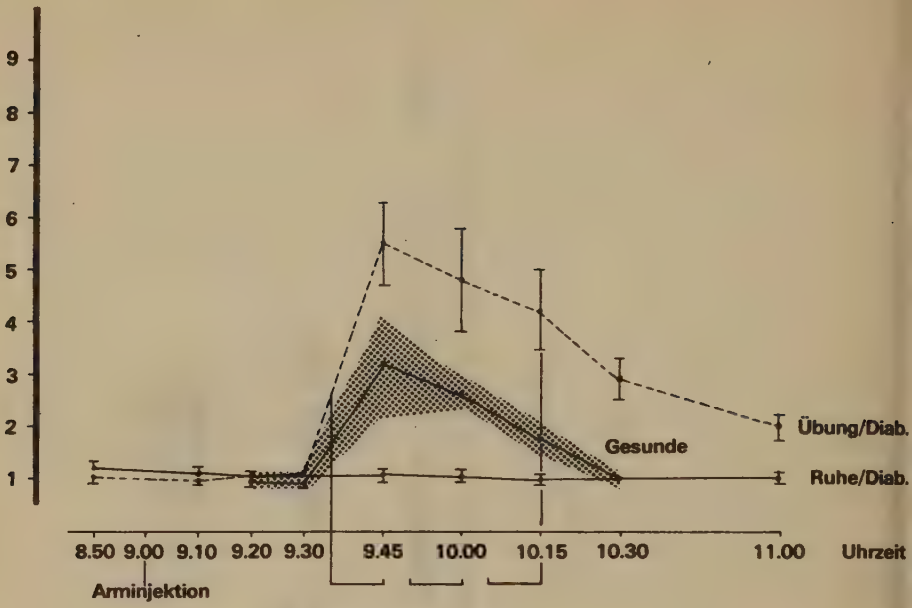


Abbildung 2

mmol/l Lactat

- 35 -



9.35 9.50 10.05

mmol/l Lactat

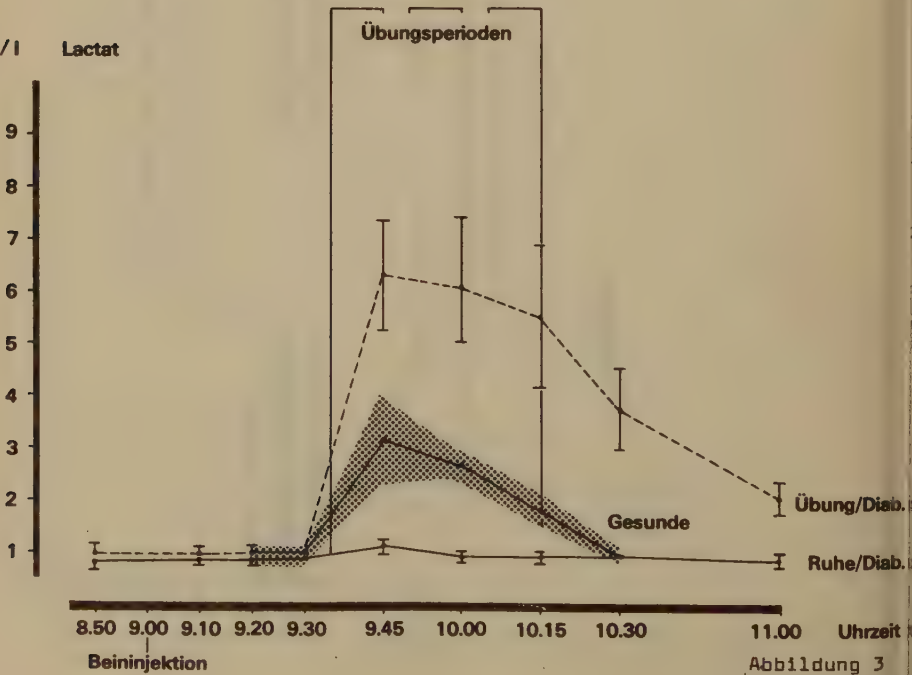
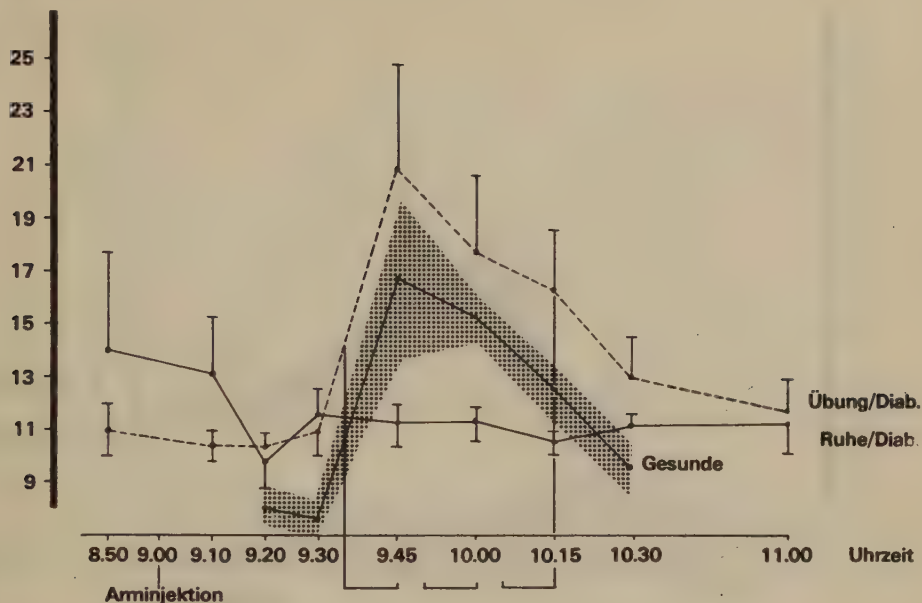
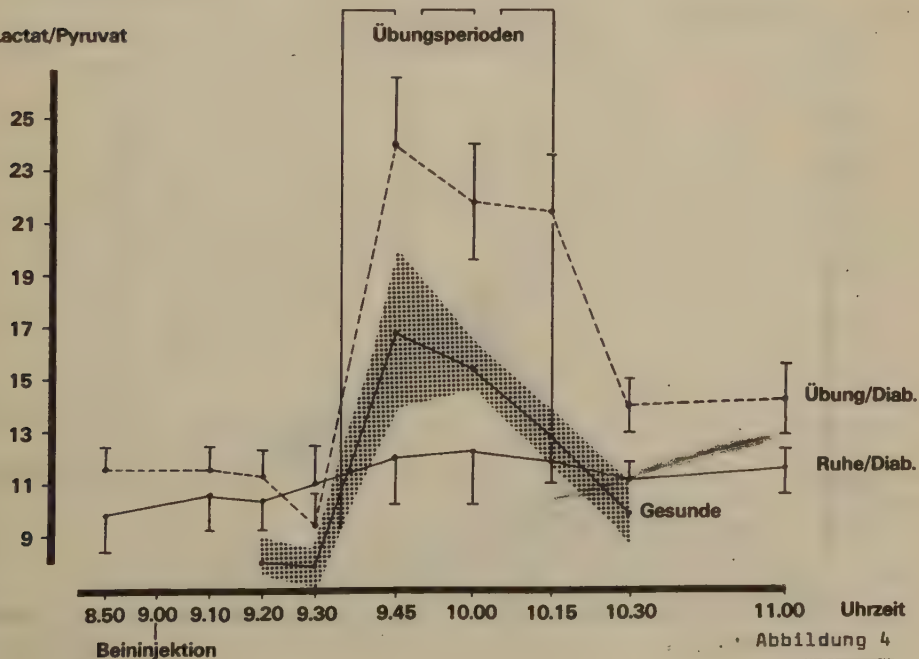


Abbildung 3



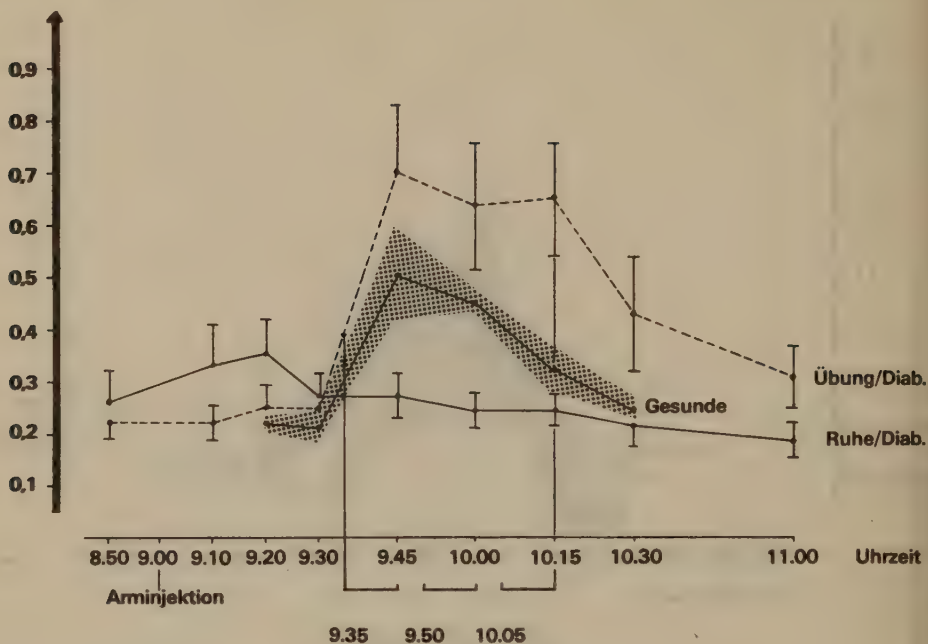
9.35 9.50 10.05



mmol/l

Ketonkörper

- 37 -



mmol/l

Ketonkörper

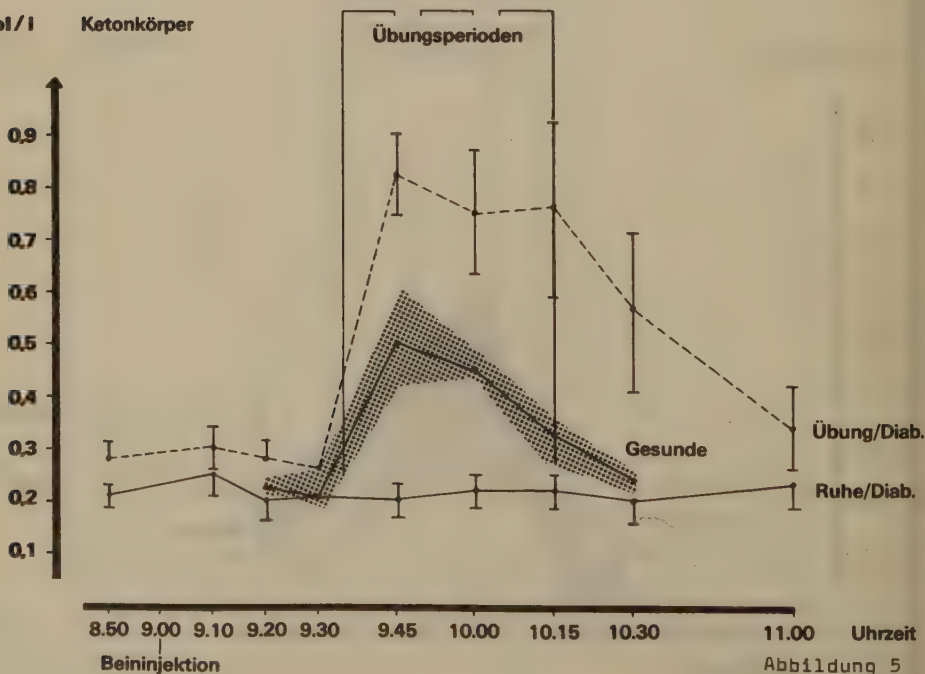
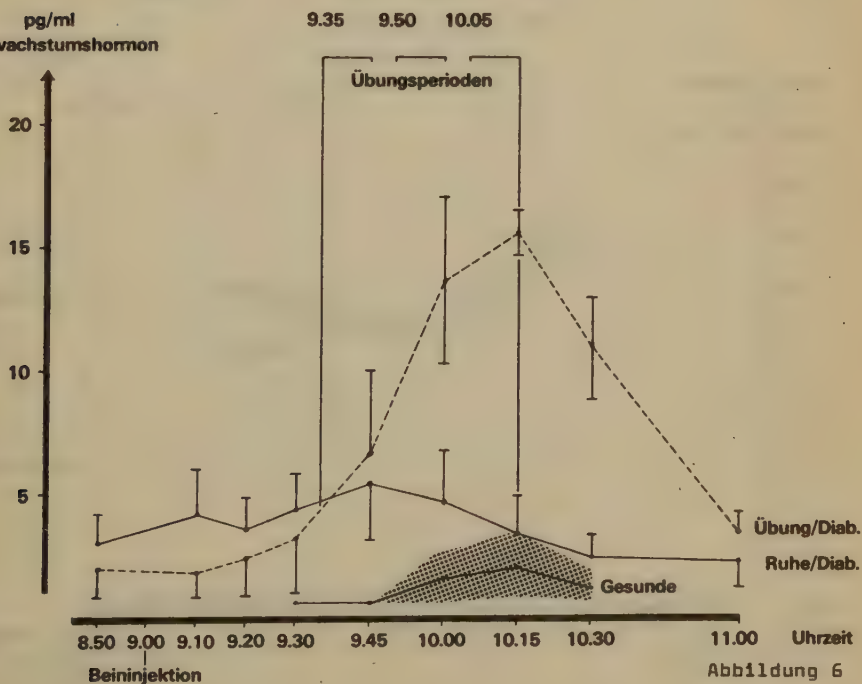
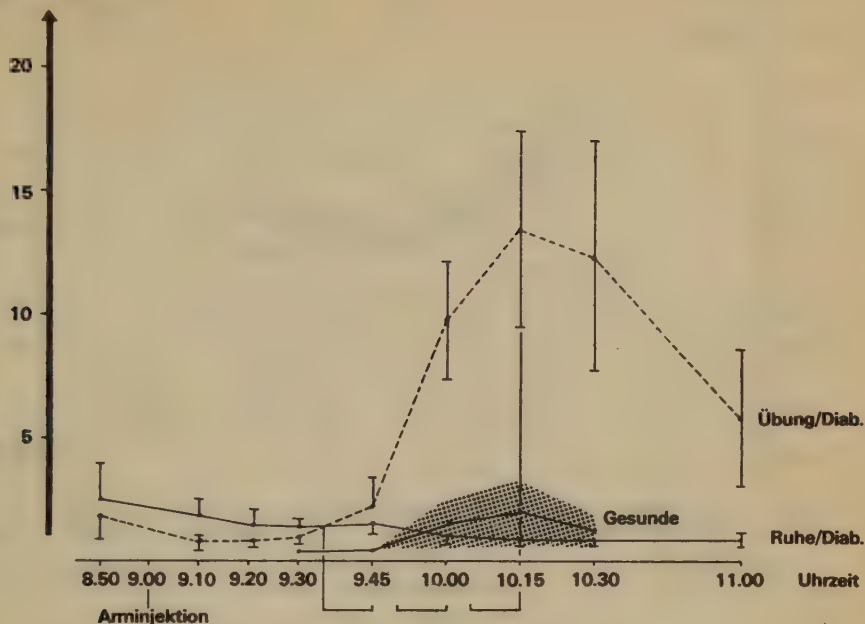
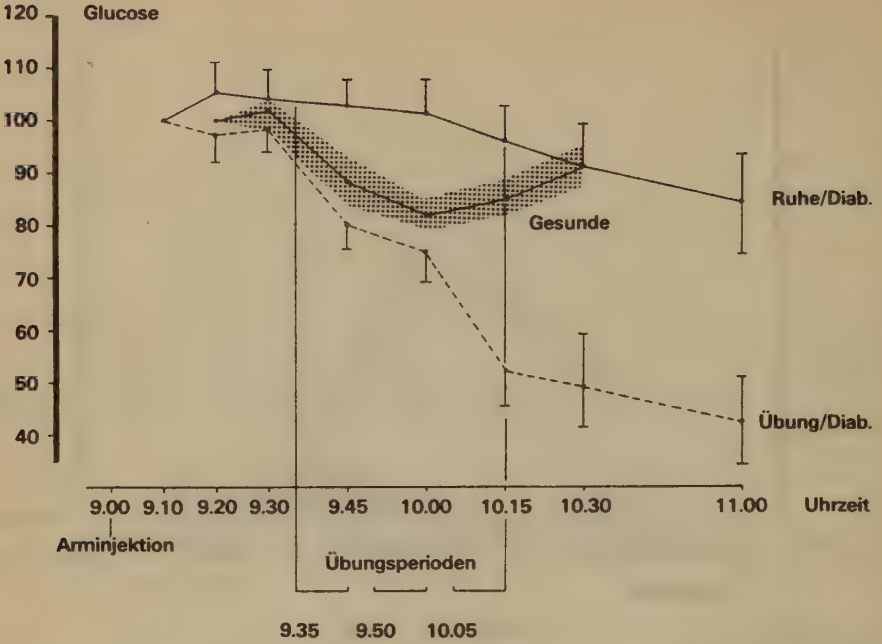


Abbildung 5



% des Ausgangs-
wertes

- 39 -



% des Ausgangs-
wertes

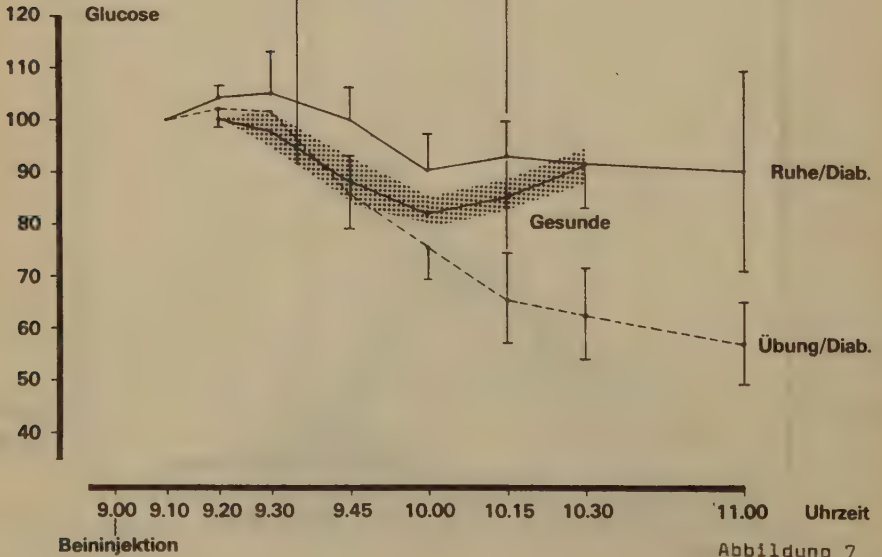
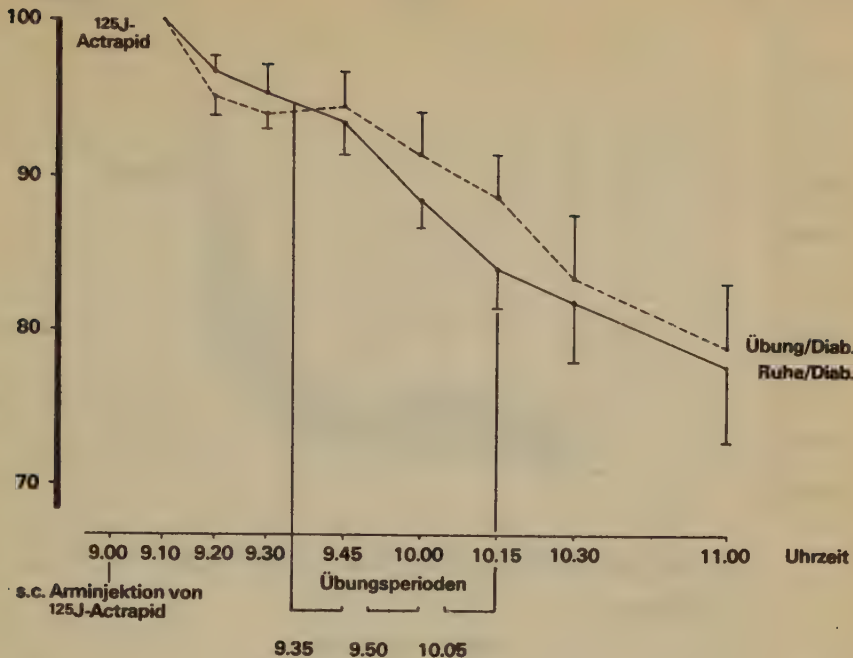


Abbildung 7

% des Ausgangswertes

- 40 -



% des Ausgangswertes

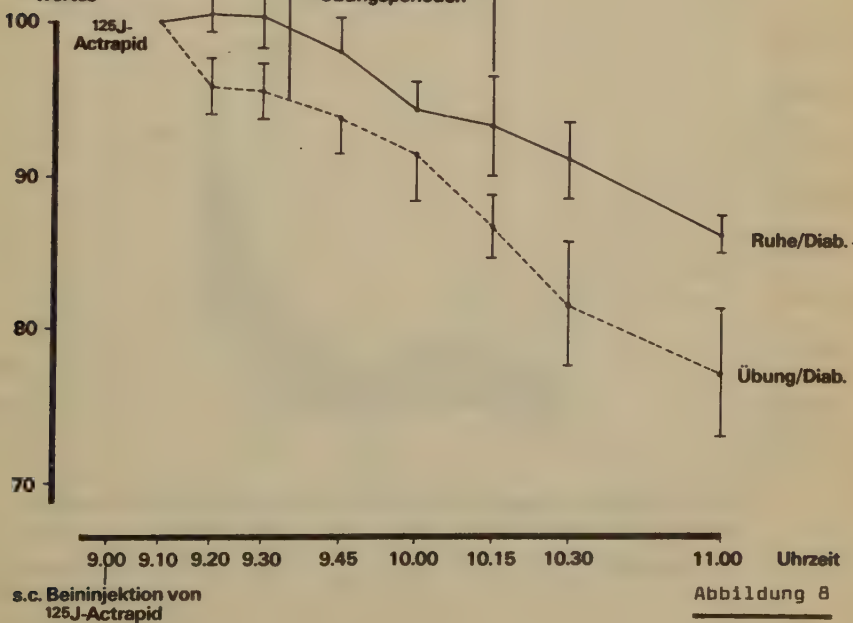
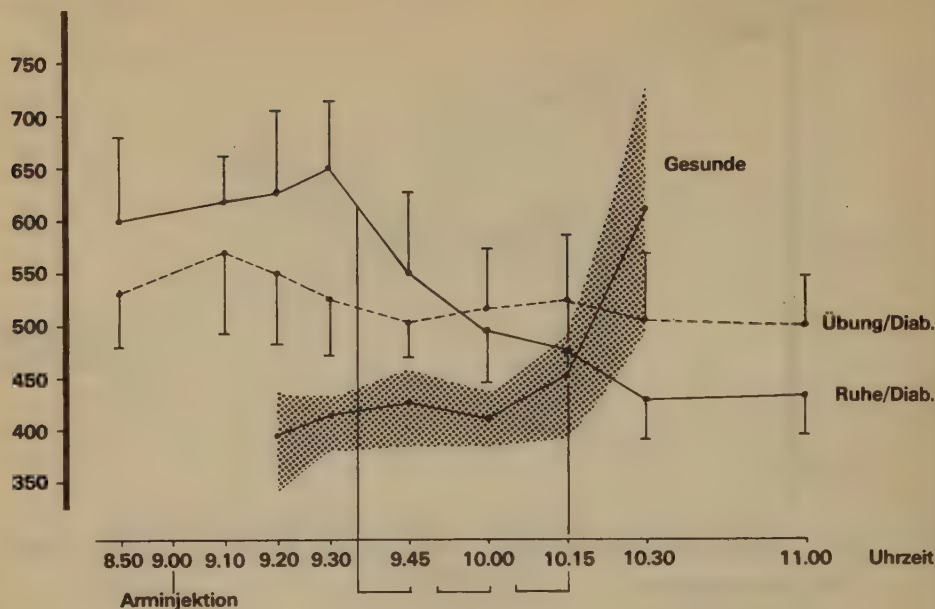


Abbildung 8

$\mu\text{mol/ml}$

FFS

- 41 -

 $\mu\text{mol/ml}$

FFS

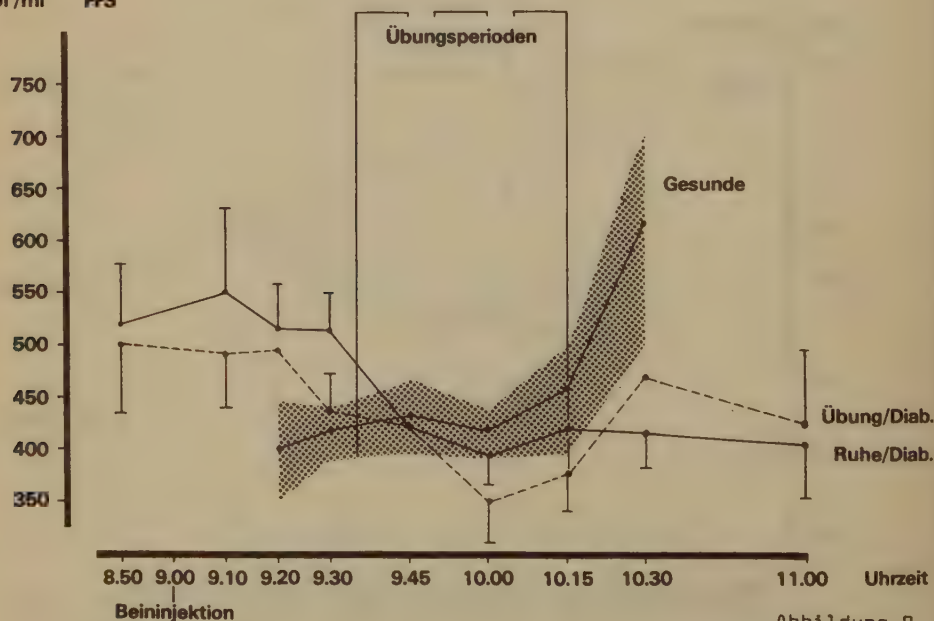


Abbildung 9

VIII. Tabellen

Personen	Alter (J.)	Geschlecht	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Dauer der Diabetes (J.)	Dauer d. Insu- linbehandlung (J.)	Art des Insulins	Übliche Insulin- behandlung (E) 7.30 h 18.30 h
Diabetiker								
1	50	M	63,2	170	38	35	Rapitard	32
2	27	M	71,0	173	24	24	Depot	24
3	34	M	74,0	177	5	5	Depot	20
4	46	M	59,0	168	5	2	Komb	8
5	29	M	65,7	174	0,5	0,5	Depot	2,5
Gesunde								
6	36	M	75,0	176	--	--	----	--
7	34	M	66,0	172	--	--	----	--
8	32	M	97,0	197	--	--	----	--
9	29	M	72,0	188	--	--	----	--

Tabelle 1: Klinische Daten der insulinabhängigen Diabetiker und der gesunden Kontrollpersonen

	8.50 h	9.10 h	9.20 h	9.30 h	9.45 h	10.00 h	10.15 h	10.30 h	11.00 h
Laktat mmol/l									
Gesunde (n=4)									
Diabetiker (n=5)									
Arminjektion:									
Ruhe	1,36±0,31	1,19±0,15	1,02±0,22	1,01±0,11	1,05±0,25	0,94±0,15	0,96±0,14	1,02±0,13	0,98±0,09
Übung	1,06±0,18	1,09±0,20	1,02±0,23	1,11±0,22	5,43±1,42	4,75±1,11	4,13±0,87	2,82±0,36	1,71±0,28
Beininjektion:									
Ruhe	0,83±0,11	0,77±0,06	0,74±0,07	0,74±0,06	0,99±0,15	0,84±0,05	0,96±0,13	0,98±0,10	0,91±0,07
Übung	0,92±0,08	0,97±0,12	0,91±0,13	0,76±0,14	6,27±1,13	6,01±1,30	5,50±1,44	3,49±0,87	1,96±0,31
Laktat/Pyruvat									
Gesunde (n=4)									
Diabetiker (n=5)									
Arminjektion:									
Ruhe	13,98±3,73	13,18±2,20	9,74±0,83	11,56±1,19	11,30±0,80	11,34±0,59	10,56±0,41	11,22±0,44	11,36±1,11
Übung	11,04±0,99	10,33±0,57	10,12±0,81	10,96±0,73	21,04±3,78	17,82±2,94	16,64±2,09	13,04±1,32	11,64±1,23
Beininjektion:									
Ruhe	9,62±1,32	10,52±1,36	10,30±1,02	10,90±1,51	12,00±1,74	12,22±2,06	11,86±0,73	11,10±0,64	11,44±0,93
Übung	11,56±0,76	11,44±0,85	11,34±0,97	9,30±1,30	23,90±2,71	21,70±2,38	21,42±2,23	13,82±1,13	14,30±1,21

Tabelle 2: Blutiaktatapiegel und Laktat/Pyruvat-Verhältnis von gesunden Kontrollpersonen während körperlicher Betätigung (Übung) und von insulinabhängigen Diabetikern während körperlicher Ruhe und körperlicher Betätigung nach subkutaner Insulininjektion in Arm bzw. Bein
Mittelwerte ± SEM

	8.50 h	9.10 h	9.20 h	9.30 h	9.45 h	10.00 h	10.15 h	10.30 h	11.00 h
Ketonkörper mmol/l									
Gesunde (n=4)									
Diabetiker (n=5)									
Arminjektion:									
Ruhe	0,26±0,06	0,33±0,08	0,35±0,07	0,27±0,03	0,50±0,09	0,45±0,02	0,31±0,04	0,34±0,02	
Übung	0,22±0,03	0,22±0,03	0,25±0,04	0,24±0,04	0,27±0,04	0,24±0,03	0,24±0,03	0,21±0,04	0,18±0,03
Beininjektion:									
Ruhe	0,21±0,02	0,25±0,04	0,20±0,04	0,21±0,04	0,20±0,03	0,22±0,03	0,22±0,03	0,20±0,04	0,24±0,04
Übung	0,28±0,03	0,30±0,04	0,27±0,04	0,26±0,05	0,83±0,08	0,75±0,12	0,76±0,17	0,56±0,15	0,34±0,08
Serumwachstumshormon									
Gesunde (n=4)									
Diabetiker (n=5)									
Arminjektion:									
Ruhe	2,60±1,40	1,80±0,72	1,50±0,52	1,40±0,37	1,60±0,48	1,00±0,27	0,90±0,19	0,90±0,19	0,90±0,29
Übung	2,0 ± 1,0	0,80±0,20	0,90±0,19	0,90±0,19	2,30±1,08	9,80±2,37	13,50±3,90	12,50±4,63	5,70±2,68
Beininjektion:									
Ruhe	3,0 ± 1,23	4,13±1,83	3,40±1,35	4,20±1,72	5,40±2,21	4,60±2,16	3,30±1,55	2,40±0,99	2,20±1,06
Übung	1,80±0,85	1,80±0,94	2,30±1,44	3,10±2,12	6,50±3,57	13,70±3,42	15,70±0,96	10,90±2,07	3,40±0,95

Tabelle 3: Blutketonkörperkonzentrationen und Serumwachstumshormonspiegel von gesunden Kontrollpersonen während körperlicher Betätigung (Übung) und von insulinabhängigen Diabetikern während körperlicher Ruhe und körperlicher Betätigung nach subkutaner Insulininjektion in Arm bzw. Bein
Mittelwerte ± SEM

	8.50 h	9.10 h	9.20 h	9.30 h	9.45 h	10.00 h	10.15 h	10.30 h	11.00 h
Glukose % des Ausgangswertes									
Gesunde (n=4)		100							
Diabetiker (n=5)									
Arminjektion:									
Ruhe	100	105,6±5,12	104,8±4,31	98 ± 3,5	88 ± 4,7	82 ± 2,9	85 ± 3,1	91 ± 3,7	
Übung	100	97,60±1,12	98,60±1,57		103,0±4,56	101,6±5,80	95,6±6,48	91,8±6,74	84,0±9,31
Beininjektion:									
Ruhe	100	104,2±2,08	105,0±7,87		80,0±4,15	74,8±6,31	52,0±4,44	49,0±4,79	43,0±4,45
Übung	100	102,2±3,71	101,4±3,42		99,6±6,84	90,0±7,22	93,0±6,54	91,8±8,96	90,2±9,58
125-J-Actrepid % des Ausgangswertes									
Arminjektion:									
Ruhe	100	96,67±1,07	95,42±1,96		93,63±2,13	88,82±2,05	84,0±2,78	81,92±4,19	77,10±5,28
Übung	100	94,68±1,27	93,09±1,06		94,34±2,05	91,43±2,81	89,53±2,06	83,62±3,95	78,77±4,37
Beininjektion:									
Ruhe	100	104,62±1,16	104,39±2,18		98,28±2,11	94,30±1,93	93,23±2,71	91,04±2,46	86,28±1,28
Übung	100	95,99±1,83	95,66±1,76		93,90±2,49	91,35±3,03	86,39±2,32	81,66±4,15	77,03±4,64

Tabelle 4:

Blutglukosespiegel in % des Ausgangswertes von gesunden Kontrollpersonen während körperlicher Betätigung (Übung) und von insulinabhängigen Diabetikern während körperlicher Ruhe und körperlicher Betätigung nach subkutaner Insulininjektion in Arm bzw. Bein; ebenso 125J-Strahlungs-
werte in % des Ausgangswertes, jedoch ohne gesunde Kontrollpersonen.
Zur Berechnung vgl. III/4.
Mittelwerte ± SEM

	8.50 h	9.10 h	9.20 h	9.30 h	9.45 h	10.00 h	10.15 h	10.30 h	11.00 h
FFS $\mu\text{-mol/l}$									
Gesunde (n=4)									
Diabetiker (n=5)			399 $\pm$ 45	416 $\pm$ 26	430 $\pm$ 35	417 $\pm$ 21	454 $\pm$ 54	615 $\pm$ 105	
Arminjektion:									
Ruhe	603 $\pm$ 80	622 $\pm$ 42	630 $\pm$ 75	654 $\pm$ 61	557 $\pm$ 75	503 $\pm$ 52	476 $\pm$ 32	434 $\pm$ 39	439 $\pm$ 50
Übung	534 $\pm$ 100	574 $\pm$ 77	558 $\pm$ 68	529 $\pm$ 55	505 $\pm$ 75	519 $\pm$ 104	526 $\pm$ 111	514 $\pm$ 104	501 $\pm$ 91
Beininjektion:									
Ruhe	518 $\pm$ 65	548 $\pm$ 79	512 $\pm$ 46	513 $\pm$ 37	420 $\pm$ 29	391 $\pm$ 28	417 $\pm$ 36	415 $\pm$ 32	401 $\pm$ 46
Übung	503 $\pm$ 68	483 $\pm$ 54	496 $\pm$ 45	435 $\pm$ 34	421 $\pm$ 15	348 $\pm$ 31	374 $\pm$ 29	470 $\pm$ 74	423 $\pm$ 61

Tabelle 5: Serumspiegel der freien Fettsäuren (FFS) von gesunden Kontrollpersonen während körperlicher Betätigung (Übung) und von insulinabhängigen Diabetikern während körperlicher Ruhe und körperlicher Betätigung nach subkutaner Insulininjektion in Arm bzw. Bein

Mittelwerte $\pm$ SEM

Literaturverzeichnis

- Ahlborg, G., Felig, P.:
Substrate utilization during prolonged exercise
preceded by ingestion of glucose
Am. J. Physiol. 233(3), E188-94 (1977)
- Balodimos, M.C., Williams, R.H.:
Absorption of insulin-¹³¹I from subcutaneous tissue
in diabetic patients
Am. J. Med. Sci. 243, 103/49-110/56 (1962)
- Benedict, F.G., Joslin, E.P.:
Metabolism in diabetes mellitus
Carnegie Instit. Publ. No. 136, 217 (Washington 1910)
- Berchtold, P., Berger, M., Wiegelmann, W., Drost, H.,
Kley, H.K., Cüppers, H.J., Schäfer, U., Gries, F.A.,
Zimmermann, H.:
Hormonelle Reaktionen unter Muskelarbeit
in: K. Jahnke, H. Mehnert, H.E. Reis (Eds.): Muskel-
stoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und
Diabetes mellitus pp. 109-119. Stuttgart-New York:
Schattauer 1977
- Berger, M.:
Die Muskelarbeit in der Therapie des Diabetes
mellitus
Fortschr. Med. 94, 1553-57 (1976)
- Berger, M., Berchtold, P.:
Der Einfluß von Muskelarbeit auf den Stoffwechsel
bei Diabetes mellitus
Diabetes-Journal 27, 282 (1977)
- Berger, M., Berchtold, P.:
The role of physical exercise and training in the
management of diabetes mellitus
Bibl. Nutr. Diet. 27, 41-54 (1979)
- Berger, M., Berchtold, P., Cüppers, H.J., Drost, H.,
Kley, H.K., Müller, W.A., Wiegelmann, W.,
Zimmermann-Telschow, H., Gries, F.A., Krüskemper, H.L.,
Zimmermann, H.:
Metabolic and hormonal effects of muscular exercise
in juvenile type diabetics
Diabetologie 13, 355-365 (1977)

- Berger, M., Halban, P.A., Girardier, L., Seydoux, J.,
Davies, J.G., Offord, R.E.:
Absorption kinetics of subcutaneously injected
insulin: evidence for degradation at the
injection site
Diabetologia 17, 97-99 (1979)
- Berger, M., Halban, P.A., Müller, W.A., Offord, R.E.,
Vranic, M., Renold, A.E.:
Pharmacokinetics of subcutaneously injected
tritiated insulin: effects of exercise
Diabetes 28 (Suppl.1), 53-57 (1979)
- Berger, M., Halban, P.A., Müller, W.A., Offord, R.E.,
Renold, A.E., Vranic, M.:
Mobilization of subcutaneously injected tritiated
insulin in rats: effects of muscular exercise
Diabetologia 15, 133-40 (1978)
- Binder, C.:
Absorption of injected insulin
Acta Pharm. et Tox. 27 (Suppl.2), 1-87 (1969)
- Bouchardat, M.:
De l'entraînement ou l'exercice forcé appliqué
au traitement de la glucosurie
Annuaire de thérapeutique de matière médicale pour
1865, 291 (1865)
- Bücher, T., Czok, R., Lamprecht, N., Latzko, E.:
Pyruvat
in: H.U. Bergemeyer (Ed.): Methods of enzymatic
analysis pp. 253-259. New York, London: Academic
Press 1963
- Bürger, M.:
Die Wirkungen der Muskelarbeit auf Blut- und
Harnzucker beim Diabetiker
Arch. Exp. Path. Pharmac. 87, 223 (1920)
- Bürger, M., Kramer, H.:
Über die durch Muskelarbeit hervorgerufene Steige-
rung der Insulinwirkung auf den Blutzuckergehalt
beim normalen und gestörten Kohlenhydratstoffwech-
sel und ihre praktische und theoretische Bedeutung
Klin. Wschr. 7, 745-50 (1928)

- Chaveau, M.A., Kaufman, M.:
Expériences pour la détermination du coefficient
de l'activité nutritive et respiratoire des muscles
en repos et en travail
C. r. Acad. Sci. 104, 1126 (1887)
- Dandona, P., Hooke, D., Bell, J.:
Exercise and insulin absorption from subcutaneous
tissue
British Med. J. 1, 479-480 (1978)
- Dole, V.P., Meinerts, H.:
Microdetermination of long-chain fatty acids
J. Biol. Chem. 235, 2595-2599 (1960)
- Engerbretson, D.L.:
The effects of exercise upon diabetic control
J. Ass. Phys. Ment. Rehab. 19, 74-78 (1965)
- Errebro-Knudsen, E.O.:
Diabetes mellitus and Exercise
(G.E.Gad: Copenhagen 1948)
- Felig, P., Wahren, J.:
Fuel homeostasis in exercise
N.Engl.J.Med. 293, 1078-84 (1975)
- Fordtran, J.S., Saltin, B.:
Gastric emptying and intestinal absorption
during prolonged severe exercise
J. Appl. Physiol. 23, 331-35 (1967)
- Grady, H.J., Lamar, M.V.:
Glucose determination by automated chemical
analysis
Clin. Chem. 5, 542-550 (1959)
- Hansen, A.P.:
Abnormal serum growth hormone response to
exercise in juvenile diabetics
J. Clin. Invest. 49, 1467-78 (1970)
- Hohorst, H.J.:
L-Lactate. Bestimmung mit Lactat-Dehydrogenase
und NAD
in: H.U. Bergmeyer (Ed.): Methoden der Enzymati-
schen Analyse, pp. 1425-1429. Weinheim, West
Germany: Verlag Chemie 1970

- Joiner, C.L., Lond, M.D.:
Rate of clearance of insulin labelled with ^{125}I
from the subcutaneous tissues in normal and
diabetic subjects
Lancet 1, 964-67 (1959)
- Joslin, E.P.:
The treatment of diabetes mellitus
in: E.P. Joslin, H.F. Root, P. White, A. Marble
(Eds.): Treatment of diabetes mellitus, 10th
edition, pp. 243-300. Philadelphia: Lea and
Febiger 1959
- Kawamori, R., Vranic, M.:
Mechanism of exercise-induced hypoglycaemia in
pancreatectomized dogs maintained on long-acting
insulin
J. Clin. Invest. 59, 331-337 (1977)
- Külz, F.:
Klinische Erfahrungen über Diabetes mellitus
(G. Fischer: Jena 1899), 279
- Koivisto, V.A., Felig, P.:
Effects of leg exercise on insulin absorption
in diabetic patients
N. Engl. J. Med. 298, 79-83 (1978)
- Lawrence, R.D.:
The effect of exercise on insulin action in
diabetes
Br. Med. J 1, 648-50 (1926)
- Lichtwitz, L.:
Über den Einfluß der Muskelarbeit auf den Gehalt
des Blutes an Zucker und Milchsäure
Berl. Klin. Wschr. 51, 1018 (1914)
- Lochner, W., Nasserl. M.:
Untersuchungen über den Herzstoffwechsel und die
Coronardurchblutung, insbesondere bei Dinitro-
phenolvergiftung
Pfluegers Arch. 271, 405-419 (1960)
- Marbel, A., Smith, R.M.:
Exercise in diabetes mellitus
Arch. Intern. Med. 58, 578-88 (1936)

- Mellanby, J., Williamson, D.H.:
Acetacetat
in: H.U. Bergmeyer (Ed.): Methoden der Enzymatischen Analyse, p. 1776-1779. Weinheim, West-Germany: Verlag Chemie 1970
- van Noorden, C., Isaac, S.:
Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung
8. Aufl., 464 (Springer: Berlin 1927)
- Nora, J.J., Smith, D.W., Cameron, J.R.:
The route of insulin administration in the management of diabetes mellitus
J. Pediatr. 64, 547-54 (1964)
- Quinquaud, C.E.:
Expériences sur la contraction musculaire et la chaleur animale
C. r. Soc. Biol. 410 (1886)
- Struwe, F.E.:
Das Stoffwechselverhalten kindlicher Diabetiker in Ferienlagern
Arch. Kinderheilk. 163, 35 (1961)
- Struwe, F.E.:
Stoffwechselführung diabetischer Kinder unter körperlicher Belastung
in: Jahnke, K., Mehnert, H., Reis, H.D. (Hrsg.): Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und Diabetes mellitus, p. 313 (Schattauer: Stuttgart 1977)
- Süsstrunk, H., Morell, B., Labhart, A.:
Insulin absorption during rest and exercise from different subcutaneous injection sites
in: 10th Congress of the International Diabetes Federation, Amsterdam, Excerpta Medica, 481, 1979, abstract 583, p. 225
- Trousseau, A.:
Clinical Medicine
Lectures delivered at the Hôtel Dieu, Paris.
Translated from the third revised and enlarged edition. Vol. II Lecture

- Vranic, M., Kawamori, R., Pek, S., Kovacevic, N.,
Wrenshall, G.:
The essentiality of insulin and the role of
glucagon in regulating glucose utilization and
production during strenuous exercise in dogs
J. Clin. Invest. 57, 245-55 (1976)
- Wahren, J., Felig, P., Ahlborg, G., Jorfeldt, L.:
Glucose metabolism during leg exercise in man
J. Clin. Invest. 50, 2715-25 (1971)
- Wahren, J., Hagenfeldt, L., Felig, P.:
Splanchnic and leg exchange of glucose, amino
acids and free fatty acids during exercise in
diabetes mellitus
J. Clin. Invest. 55, 1303-14 (1975)
- Wiegelmann, W.:
Wachstumshormon und Gonadotropine bei Erkrankun-
gen des Hypothalamus-Hypophysen-Systems
München: Urban und Schwarzenberg 1973
- Williamson, D.H., Mellanby, J.:
D-3-Hydroxybutyrate
in: H.H. Bergmeyer (Ed.): Methoden der
Enzymatischen Analyse, pp. 1772-1775. Weinheim,
West-Germany: Verlag Chemie 1970
- Zimmer, K.:
Die Muskeln eine Quelle, Muskelarbeit ein Heil-
mittel bei Diabetes
(Verlag Hans Feller: Karlsbad 1880)
- Zinman, B., Murray, F.T., Vranic, M., Albisser, A.M.,
Leibel, B.S., McClean, P.A., Marliss, E.B.:
Glucoregulation during moderate exercise in
insulin treated diabetics
J. Clin. Endocrin. Metab. 45, 641-652 (1977)

Schlußwort

Für Zusammenarbeit, Anregungen und Unterstützung insbesondere während der experimentellen Untersuchungen sei Herrn Dr. med. F.W. Kemmer bestens gedankt.

Zu ganz besonderem Dank bin ich Herrn Prof. Dr. med. P. Berchtold verpflichtet, der mir bei der Anfertigung dieser Studie jede nur mögliche Hilfe zuteil werden ließ.

Diese Arbeit wurde durch den SFB 113 (Projekt G 1, Berchtold) gefördert.

Lebenslauf

Am 22.11.1950 wurde ich als Tochter des Kaufmanns Friedrich-Karl Pohl und seiner Ehefrau Ilse Pohl, geb. Schulz, in Alsfeld-Oberhessen geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Frankfurt zogen wir 1959 nach Stuttgart, wo ich noch ein Jahr die dortige Volksschule besuchte. 1960 wechselte ich auf das Fanny-Leicht-Gymnasium in Stuttgart über. Ende 1967 übersiedelten wir nach Göttingen, wo ich 1969 nach Besuch des neusprachlichen Zweiges die Reifeprüfung ablegte.

Nach einem siebenmonatigen Praktikum an der Universitätsklinik Göttingen und einer abgeschlossenen Ausbildung als med.-techn. Assistentin an der Reichenbach-Schule in Göttingen begann ich mit dem Sommersemester 1972 das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen.

Nach bestandener naturwissenschaftlicher Vorprüfung und ärztlicher Vorprüfung heiratete ich und wechselte an die Universität Düsseldorf. Am 23.10.1978 legte ich dort die ärztliche Prüfung ab und erhielt am 22.12.1978 die Approbation als Arzt.

Anschließend arbeitete ich als Assistentin in einer allgemeinmedizinisch orientierten Praxis bei Herrn Dr. med. H. Heinrich-Deus. Seit dem 15.01.1980 bin ich als Ärztliche Gutachterin bei der Landesversicherungsanstalt Rheinprovinz tätig.

FOTODRUCK J. MAINZ — Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen